

Vrozená adrenální hyperplazie v dospělosti

Jana Vrbíková

Endokrinnologický ústav, Praha

Souhrn

Kongenitální adrenální hyperplazie) je celoživotní onemocnění vyžadující komplexní léčbu. Může zřetelně negativně ovlivňovat kvalitu života. V dětství jsou hlavními problémy v péči o tyto nemocné určení pohlaví, a dále zajištění optimálního růstu a puberty. Cíle léčby v dospělosti jsou prevence addisonské krize a co nejlepší kvalita života, včetně zajištění fertility.

Klíčová slova: androgeny – kardiovaskulární riziko – kongenitální adrenální hyperplazie – kostní denzita – rest tumory testes

Congenital Adrenal Hyperplasia in Adults

Summary

Congenital adrenal hyperplasia is a life-long disease requiring an integrated therapy. It may negatively influence the quality of life. In childhood, the main problems of the care of these patients involve sex determination and ensuring optimum growth and puberty. The therapeutic goals for adults are the prevention of Addisonian crisis and ensuring the best possible quality of life, including fertility.

Key words: androgens – cardiovascular risk – congenital adrenal hyperplasia – bone density – testicular rest tumors

Úvod

Kongenitální adrenální hyperplazie (CAH – congenital adrenal hyperplasia) je nejčastější geneticky podmíněné endokrinní onemocnění. V 95 % případů je působena mutací genu *CYP21A*, který kóduje enzym 21-hydroxylázu. Tato porucha vede k defektní syntéze kortizolu, a tak nedochází k dostatečné supresi syntézy adrenokortikotropního hormonu (ACTH) v hypofýze. Zvýšené koncentrace ACTH vedou k nadprodukci 17-OH progesteronu, progesteronu a adrenálních androgenů. Proto se u pacientů s CAH a blokem 21-hydroxylázy setkáváme se dvěma hlavními problémy: nedostatečnou produkcí glukokortikoidů a nadměrnou produkcí adrenálních androgenů. Část pacientů má rovněž defektní produkci mineralokortikoidů. Klinická klasifikace nemocných je tak založena na závažnosti onemocnění a koreluje se závažností mutace. Nejzávažnější je **salt wasting forma** (SW) s defektní produkcí jak glukokortikoidů, tak mineralokortikoidů; vyskytuje se s frekvencí 1 na 10 000–20 000 osob. Podkladem poruchy jsou závažné mutace (vedoucí k poklesu aktivity 21-hydroxylázy na méně než 1–2 %) delece genu anebo chimérické geny. Nejméně závažné jsou tzv. **neklasické případy** (NCCAH), při nichž dochází pouze k nadprodukcí androgenů; vyskytují se s frekvencí 1 na 1 000. Přechodem je pak **simple virilising forma** (SV), u níž není klinicky patrný deficit mineralokortikoidů, působená mutacemi 21-hydroxylázy, které vedou k poklesu její aktivity na 2–10 % normálu.

CAH je celoživotní onemocnění vyžadující komplexní léčbu. Může zřetelně negativně ovlivňovat kvalitu života. V dětství jsou hlavními problémy v péči o tyto nemocné určení pohlaví a dále zajištění optimálního růstu a puberty. Cíle léčby v dospělosti jsou prevence addisonské krize a co nejlepší kvalita života včetně zajištění fertility.

Léčba

Optimalizace medikamentózní léčby v dospělosti je obtížná. Neexistuje „nejlepší schéma“ steroidní léčby; je třeba individuální přístup. Např. sestava CAH z Middlesex Hospital, London byla léčena takto: **SW forma** – 37 % hydrokortizon (dávka medián 30 mg, 15–40 mg), 53 % prednisolon (7 mg; 4–10 mg), 4 % dexametazon a 5 % kombinace více steroidů, všichni fludrokortison (175 µg, 50–400 µg); **SV forma** – 12 % bez léčby, 42 % hydrokortizon (20 mg, 15–30 mg), 31 % prednisolon (5 mg; 3–7,5 mg), 3 % dexametazon, 12 % kombinace více steroidů, 38 % fludrokortison (100 µg, 0–200 µg) [1].

Základní vodítko pro dávkování v dospělosti poskytuje doporučení konsenzu Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society a ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology) [2]:

hydrokortizon 10–15 mg/m²

prednison 2–4 mg/m²

dexametazon 0,25–0,375 mg/m²

fludrokortizon 50–200 µg/den

Při použití dlouhodoběji působících glukokortikoidů, jako je prednison, prednisolon a dexametazon, se upřednostňuje reverzní-cirkadiánní režim na základě předpokladu, že se tak lépe suprimuje ranní vzestup ACTH.

Strategií léčby v dospělosti je najít za pomoci kombinace monitorování klinických a laboratorních parametrů minimální efektivní dávku steroidů.

Stressové dávky glukokortikoidů

Všichni pacienti by měli být poučeni o nutném zvýšení dávek glukokortikoidů při febrilních onemocněních a jiných zátěžových stavech a vybaveni průkazkou o chronické léčbě glukokortikoidy. Obecná pravidla jsou stejná jako u adrenální insuficience jiného původu [20]. U menšího stresu, jako je krátkodobá fyzická námaha nebo emoční stress, nejsou dávky navíc všeobecně doporučovány [21]. Osvědčuje se nám vybavení nemocných stressovou dávkou injekčního hydrokortizonu a zejména při cestování pak Rectodeltu k použití při gastroenteritidách.

Laboratorní monitorování léčby

Optimální dávka glukokortikoidů (GC) by měla vést k hladině 17-OH progesteronu (17-OH P) do 3násobku horní hranice normy a androstendion a testosteron by měly být uprostřed referenčního rozmezí. Při optimální dávce mineralokortikoidů (MC) by plazmatická reninová aktivita (PRA) nebo renin měly být v normě nebo maximálně do 2násobku horní hranice normy [3]. V literatuře však nelze najít jednotný názor na to, kdy bychom měli odběry androgenů provádět. U hydrokortizonu se doporučuje měřit ranní hladiny před prvním užitím léku. U syntetických glukokortikoidů se jeví lepší odběry posunout na odpoledne [4].

Klinické monitorování léčby

Kostní metabolismus

Kostní denzita (BMD – bone mass density) je v klinických studiích prokazována různá – normální, snížená i zvýšená, což je pravděpodobně důsledek současného katabolického působení GC a anabolického efektu endogenních androgenů.

Zatím je poměrně málo údajů o BMD u starších žen trpících CAH (v menších studiích rozporné údaje: osteopenie u 45 % žen s formou SW a 13 % s formou SV, osteopenické pacientky měly nižší DHEA a DHEAS [5], snížení BMD jen u pacientek na vysokých dávkách steroidů [6]; normální BMD [7]). Nejreprezentativnější jsou údaje z CAHASE studie (Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive) v Anglii, v níž byla osteoporóza přítomna asi u 7 % a osteopenie u 40 % ze 77 zařazených pacientů [8].

Vzhledem ke nižší výšce pacientů s CAH by se měla provést následující korekce: výška na věk, bone area (BA) na výšku a obsah kostního minerálu (BMC) na bone area (BMC/BA) – BMD a BMC jsou vzhledem k věku často sníženy, ale vzhledem k tomu, že BA je vyšší (široké kosti), tak BMC/BA může být v pásmu normy [9].

Doporučení americké Endocrine Society pro péči o pacienty s CAH nevyžadují výslovně rutinní monitorování BMD [2], ale pravděpodobně je užitečné vyšetřit alespoň dospělé s anamnézou užívání vyšších dávek GC.

Biochemické markery kostního obratu jsou suprimované (známý důsledek dlouhodobé kortikoterapie), není však doporučováno je rutinně sledovat.

Kardiovaskulární rizikové faktory

U dospělých je zatím poměrně málo studií a přinášejí rozporné výsledky prokazující jak zhoršený kardiovaskulární rizikový profil s vyšším výskytem obezity, arteriální hypertenze a dyslipidemie [10], tak žádné změny [11]. V CAHASE studii provedené na 203 nemocných s CAH byla obezita přítomna u 41 %, hypercholesterolemie u 46 % a inzulinová rezistence u 29 % nemocných.

U nemocných s CAH se tak doporučuje monitorovat známky iatrogenního hyperkortizolizmu, ke kterým patří krevní tlak, glykemie a lipidogram [2].

Fertilita

Ženy

Podle původních údajů jen 25 % žen s CAH bylo někdy gravidních [12]. Novější data jsou však optimističtější, protože berou v úvahu jen ty ženy, které se aktivně o těhotenství snažily. Víme totiž, že ženy s CAH častěji žijí single a jsou méně sexuálně aktivní [8,12]. Podle údajů z jedné práce, se z 23 žen, které se snažily o otěhotnění, podařilo otěhotnět naprosté většině (89 % u SW formy a 93 % u SV formy). Pacientky s NCCAH mají podle jiné studie lehce snížené kumulativní procento otěhotnění [13], ale je si třeba uvědomit, že lehčí formy NCCAH probíhají často nepoznány, takže snížení nemusí být reprezentativní. Příčiny snížené fertility jsou multifaktoriální: neadekvátně upravená zevní rodidla po korekčních operacích genitálu v dětství a pubertě s vysokou incidencí vaginálních stenóz, dále zvýšená sekrece progesteronu ve folikulární fázi cyklu i přes adekvátní supresi androgenů zabraňující implantaci a vysoká prevalence sekundárního syndromu polycystických ovaríí [14].

V graviditě podáváme glukokortikoid, který je metabolizovaný placentární 11- β -hydroxysteroidní dehydrogenázou typu 2, nikoliv však dexametazon (není metabolizován, prochází placentou a vede k supresi nadledvin plodu, jeho místo je pouze v prenatální terapii plodu se suspekci na CAH). Monitorujeme klinický stav a hladiny androgenů (testosteron anebo volný testosteron), přičemž cílové hladiny jsou u horní hranice normy pro gravidní. Obvykle však předtěhotenskou dávku GC nemusíme upravovat. V současnosti jsou v literatuře data o více než 190 dětech narozených ženám s CAH a tato data nesvědčí, že by u nich existovaly jakékoliv signifikantní zdravotní komplikace [15]. Spontánní porody jsou žen trpících CAH v menšině [14,16]. Podle našeho mínění bychom měli vždy doporučovat zvažování elektivního císařského řezu pro anomálie porodních cest po operacích genitálu a pro častější výskyt kefalopelvického nepoměru při androgenizované pánvi.

Muži

U mužů s CAH je prokazována snížená fertilita; otcovství alespoň jednoho dítěte udává asi jen 50–60 % z nich, což je nižší nežli u zdravé populace [17,18]. Nejčastější příčinou poruch fertility jsou adrenální rest tumory testes [15], které jsou lokalizovány v rete testis v hilu a obstruují semenotvorné kanálky. Jejich prevalence se udává až do 90 % vyšetřených mužů [15]. Často nejsou přístupné palpaci, a proto se jako metoda screeningu doporučuje pravidelné ultrasonografické vyšetření testes. V terapii se užívají vyšší dávky glukokortikoidů a u pokročilejších stadií exstirpace tumorů. Spermioqram však může být patologický i při normálním morfologickém nálezu na testes, mimo jiné v důsledku suprese gonadotropinů vysokými hladinami estrogenů, při které probíhá periferní aromatizace adrenálních androgenů na estrogenu.

Údaje o dlouhodobé moriditě

Nejreprezentativnější výsledky o dlouhodobé morbiditě přinesla zatím studie ze Švédska, kde bylo možno využít národní registr pacientů s CAH s celkem 545 nemocnými. Prokázala se zvýšená kardiovaskulární mortalita, mimo jiné zvýšený výskyt tromboembolické nemoci a fibrilace síní, dále vyšší výskyt obezity a diabetes mellitus 2. typu. Jde o první studii, která je věnována nikoliv jen rizikovým faktorům, ale klinicky definovaným onemocněním a prokazuje, že CAH je provázen závažnými zdravotními komplikacemi [19].

Novinky v léčbě CAH

Steroidní preparáty a režimy užívané v současnosti nedokážou napodobit fyziologický denní rytmus glukokortikoidů. Byl proto vyvinut hydrokortizon s modifikovaným uvolňováním (Chronocort), který je nyní ve fázi klinického zkoušení a dosavadní výsledky jsou slibné jak z hlediska přirozeného diurnálního rytmu kortizolu, tak i suprese sekrece androgenů. Jedná se o preparát, který se rozpouští a vstřebává až v tenkém střevě, dává se 2krát denně s vyšší dávkou večer ve 23 hod a menší ráno v 7 hod [22].

Neklasická forma adrenální hyperplazie (NCCAH)

Diagnostikuje se většinou v pozdějším věku, u žen je obvyklá manifestace peripubertálně, klinické příznaky se neliší od syndromu polycystických ovaríí, často se vyskytuje fenotyp izolovaného hirsutizmu s pravidelným menstruačním cyklem. U mužů je onemocnění obvykle nepoznané, mezi příznaky patří prepupertálně vzniklá gynekomastie, nižší výška v dospělosti a infertilita [23]. K diagnóze se využívá stanovení 17-OHP: cut-off pro normální bazální hodnoty je u žen ve folikulární fázi menstruačního cyklu obvykle < 6 nmol/l. Hodnoty mezi 6–10 nmol/l jsou v šedé zóně a je třeba provést ACTH test s 250 µg ACTH. Stimulovaný 17-OHP je u NCCAH obvykle > 30 (45) a < 600 nmol/l; v rozmezí mezi 30–45 nmol/l mohou být i heterozygoti. Reziduální enzymová aktivita (30–50 %) u mutací spojených s NCCAH by měla stačit k syntéze kortizolu, část pacientů má však peak kortizolu

po stimulaci ACTH < 550 nmol/l; není jasný jeho funkční význam. Přesto se doporučuje, aby byli tito pacienti vybaveni pohotovostním preparátem kortikoidů a průkazkou o léčbě kortikoidy [2]. K ovlivnění hyperandrogenních kožních projevů je možné kromě GC využít i kombinovaná hormonální kontraceptiva a antiandrogeny [24].

Podpořeno MZ ČR – RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761).

Literatura

- Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G et al. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64(1): 2–11.
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4133–4160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2631>>.
- Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365(9477): 2125–2136.
- Debono M, Mallappa A, Gounden V et al. Hormonal circadian rhythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(6): 727–737. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0064>>.
- King JA, Wisniewski AB, Bankowski BJ et al. Long-term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 865–869.
- Jaaskelainen J, Voutilainen R. Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(6): 707–713.
- Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Bone turnover and bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(5): 535–541.
- Arlt W, Willis DS, Wild SH et al. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11): 5110–5121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0917>>.
- Christiansen P, Molgaard C, Muller J. Normal bone mineral content in young adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2004; 61(3): 133–136.
- Kim MS, Merke DP. Cardiovascular disease risk in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2009; 27(4): 316–321. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1225259>>.
- Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G et al. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1): 110–116.
- Gastaud F, Bouvattier C, Duranteau L et al. Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4): 1391–1396.
- Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier MB et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(3): 1182–1190. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1383>>.
- Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(1): 207–229.
- Lekarev O, Lin-Su K, Vogiatzi MG. Infertility and Reproductive Function in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: Pathophysiology, Advances in Management, and Recent Outcomes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44(4): 705–722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jec.2015.07.009>>.

16. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008; 23(7): 1607–1613. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/den118>>.
17. Bouvattier C, Esterle L, Renoult-Pierre P et al. Clinical Outcome, Hormonal Status, Gonadotrope Axis, and Testicular Function in 219 Adult Men Born With Classic 21-Hydroxylase Deficiency. A French National Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(6): 2303–2313. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-4124>>.
18. Falhammar H, Nystrom HF, Ekstrom U et al. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(3): 441–449. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-0828>>.
19. Falhammar H, Frisen L, Hirschberg AL et al. Increased Cardiovascular and Metabolic Morbidity in Patients With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(9): 3520–3528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/JC.2015-2093>>.
20. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(3): R115–R124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0824>>.
21. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Otten BJ et al. Congenital adrenal hyperplasia – pharmacologic interventions from the

prenatal phase to adult hood. *Pharmacol Ther* 2011; 132(1): 1–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.05.004>>.

22. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(3): 1137–1145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3809>>.

23. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4205–4214.

24. Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010: 625105. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2010/625105>>

doc. MUDr. Jana Vrbíková, Ph.D.

✉ jvrbikova@endo.cz

Endokrinologický ústav, Praha

www.endo.cz

Doručeno do redakce 10. 8. 2016

Přijato po recenzi 5. 9. 2016